

# BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

## COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 10 JUIN 2003

Pour le Directeur général de l'Institut  
national de la propriété industrielle  
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

### DOCUMENT DE PRIORITÉ

PRÉSENTÉ OU TRANSMIS  
CONFORMÉMENT À LA  
RÈGLE 17.1.a) OU b)

INSTITUT  
NATIONAL DE  
LA PROPRIÉTÉ  
INDUSTRIELLE

SIEGE  
26 bis, rue de Saint Petersburg  
75800 PARIS cedex 08  
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04  
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23  
[www.inpi.fr](http://www.inpi.fr)



INSTITUT  
NATIONAL DE  
LA PROPRIÉTÉ  
INDUSTRIELLE  
bis, rue de Saint Pétersbourg  
800 Paris Cedex 08  
téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

# BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

enfa  
N° 11354\*03

## REQUÊTE EN DÉLIVRANCE page 1/2

BR1

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 W / 210502

Réservé à l'INPI

REMISE DES PIÈCES  
DATE

20 MARS 2003

LIEU

75 INPI PARIS

N° D'ENREGISTREMENT

0303425

NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI

DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE

20 MARS 2003

PAR L'INPI

Vos références pour ce dossier  
(facultatif)

BIE118009 /AMR/MH

1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE  
À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE

SANTARELLI  
14, avenue de la Grande Armée  
75017 PARIS

Confirmation d'un dépôt par télécopie

☐ N° attribué par l'INPI à la télécopie

2 NATURE DE LA DEMANDE

Cochez l'une des 4 cases suivantes

Demande de brevet

☒

Demande de certificat d'utilité

☐

Demande divisionnaire

☐

*Demande de brevet initiale  
ou demande de certificat d'utilité initiale*

N°

Date

N°

Date

Transformation d'une demande de  
brevet européen *Demande de brevet initiale*

☐

N°

Date

3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)

Dérivés de 4,4'-dithiobis-(3-aminobutane-1-sulfonates) nouveaux et compositions les contenant

4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ  
OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE  
LA DATE DE DÉPÔT D'UNE  
DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE

Pays ou organisation

Date

N°

Pays ou organisation

Date

N°

Pays ou organisation

Date

N°

☐ S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»

5 DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases)

☒ Personne morale ☐ Personne physique

Nom  
ou dénomination sociale

INSTITUT NATIONAL DE LA SANTE ET DE LA RECHERCHE MEDICALE (INSERM)

Prénoms

Forme juridique

N° SIREN

Code APE-NAF

Etablissement public à caractère scientifique et technologique

101, Rue de Tolbiac, 75654 PARIS Cedex 13, France

Domicile  
ou  
siège

Rue

Code postal et ville

Pays

FRANCE  
FRANCAISE

Nationalité

N° de téléphone (facultatif)

Adresse électronique (facultatif)

N° de télécopie (facultatif)

☐ S'il y a plus d'un demandeur, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»

Remplir impérativement la 2<sup>ème</sup> page

Réservé à l'INPI

REMISE DES PIÈCES

DATE

LIEU

**20 MARS 2003**

**75 INPI PARIS**

N° D'ENREGISTREMENT

**0303425**

NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI

DB 540 W / 210502

**6 MANDATAIRE (s'il y a lieu)**

Nom

Prénom

Cabinet ou Société

**SANTARELLI**

N° de pouvoir permanent et/ou  
de lien contractuel

Adresse

Rue

**14 Avenue de la Grande Armée**

Code postal et ville

**75017 PARIS**

Pays

N° de téléphone (facultatif)

**01 40 55 43 43**

N° de télécopie (facultatif)

**01 42 67 56 29**

Adresse électronique (facultatif)

**7 INVENTEUR (S)**

**Les inventeurs sont nécessairement des personnes physiques**

Les demandeurs et les inventeurs  
sont les mêmes personnes

☐ Oui

☒ Non : Dans ce cas remplir le formulaire de Désignation d'inventeur(s)

**8 RAPPORT DE RECHERCHE**

**Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)**

Établissement immédiat  
ou établissement différé

☒

☐

Paiement échelonné de la redevance  
(en deux versements)

**Uniquement pour les personnes physiques effectuant elles-mêmes leur propre dépôt**

☐ Oui

☐ Non

**9 RÉDUCTION DU TAUX  
DES REDEVANCES**

**Uniquement pour les personnes physiques**

☐ Requête pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition)

☐ Obtenue antérieurement à ce dépôt pour cette invention (joindre une copie de la décision d'admission à l'assistance gratuite ou indiquer sa référence) : AG

**10 SÉQUENCES DE NUCLEOTIDES  
ET/OU D'ACIDES AMINÉS**

☐ Cochez la case si la description contient une liste de séquences

Le support électronique de données est joint

☐

La déclaration de conformité de la liste de  
séquences sur support papier avec le  
support électronique de données est jointe

☐

Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite»,  
indiquez le nombre de pages jointes

**11 SIGNATURE DU DEMANDEUR  
OU DU MANDATAIRE**  
(Nom et qualité du signataire)

**Bruno QUANTIN N°92.1254  
SANTARELLI**

**VISA DE LA PRÉFECTURE  
OU DE L'INPI**

La présente invention a pour objet des composés nouveaux, des procédés pour la préparation de ces composés, des formulations pharmaceutiques comprenant ces composés, et l'utilisation de ces composés en thérapeutique. La  
5 présente invention concerne en particulier des composés qui sont utiles dans le traitement et la prévention de l'hypertension artérielle primaire et secondaire, d'un ictus, de l'ischémie myocardique, de l'insuffisance cardiaque et de l'insuffisance rénale, de l'infarctus du  
10 myocarde, d'une maladie vasculaire périphérique, de la protéinurie diabétique, du syndrome X et du glaucome.

L'hypertension artérielle est une affection dont les causes restent généralement inconnues. Des facteurs extrinsèques qui peuvent participer comprennent l'obésité,  
15 un mode de vie sédentaire, l'absorption excessive d'alcool ou de sel et le stress. Des facteurs intrinsèques suggérés en tant que facteurs jouant un rôle comprennent la rétention de fluide, l'activité du système nerveux sympathique et la constriction des vaisseaux sanguins.  
20 L'hypertension artérielle peut contribuer directement ou indirectement à des maladies du cœur, du système vasculaire périphérique et cérébral, du cerveau, de l'œil et du rein.

Le traitement de l'hypertension artérielle comprend l'utilisation d'agents diurétiques, d'agents de  
25 blocage adrénergique, d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion d'angiotensine, d'antagonistes des récepteurs d'angiotensine, d'antagonistes du calcium et de vasodilatateurs directs. Il est souhaitable d'identifier des composés supplémentaires pour le traitement de  
30 l'hypertension artérielle.

Les présents inventeurs ont identifié des composés nouveaux qui sont efficaces dans la réduction de l'hypertension artérielle et qui, ainsi, sont utiles dans le traitement de l'hypertension artérielle et des maladies  
35 auxquelles elle contribue indirectement et directement.

En conséquence, la présente invention comprend les composés suivants :

4,4'-dithiobis-(sel de sodium d'acide 3-aminobutane-1-sulfonique) ;

5 4,4'-dithiobis-(3-aminobutane-1-sulfonate de 2,2-diméthylpropyle).

Dans un autre aspect, la présente invention décrit une méthode pour la prévention ou le traitement de l'hypertension artérielle et de maladies indirectement et  
10 directement apparentées, comprenant l'administration d'une quantité thérapeutiquement efficace d'un composé de la présente invention. Dans un autre aspect, la présente invention propose des compositions pharmaceutiques comprenant un ou plusieurs composés de la présente  
15 invention, de préférence en association avec un diluant ou support pharmaceutiquement acceptable.

Dans un autre aspect, la présente invention propose un ou plusieurs composés de la présente invention à des fins d'utilisation en thérapeutique, et en particulier  
20 en médecine humaine.

Dans un autre aspect, la présente invention propose l'utilisation d'un ou plusieurs composés de la présente invention pour la production d'un médicament destiné au traitement de l'hypertension artérielle et de  
25 maladies indirectement et directement apparentées.

Dans un autre aspect, la présente invention propose une méthode de traitement d'un patient souffrant d'hypertension artérielle et de maladies indirectement et directement apparentées, comprenant l'administration d'une  
30 quantité thérapeutiquement efficace d'un ou plusieurs composés de la présente invention.

La figure 1 démontre l'effet du composé de l'Exemple 1 sur la pression sanguine chez des rats hypertensifs.

35 La présente invention propose des méthodes pour la prévention ou le traitement de l'hypertension artérielle

et de maladies auxquelles l'hypertension artérielle contribue directement ou indirectement. Ces maladies comprennent des maladies du cœur, du système vasculaire périphérique et cérébral, du cerveau, de l'œil et du rein.

5 En particulier, les maladies comprennent l'hypertension artérielle primaire et secondaire, un ictus, l'ischémie myocardique, l'insuffisance cardiaque et l'insuffisance rénale, l'infarctus du myocarde, une maladie vasculaire périphérique, la protéinurie diabétique, le syndrome X et  
10 le glaucome.

Telle qu'elle est utilisée dans le présent mémoire, l'expression "composé de la présente invention" désigne un composé décrit ci-dessus ou un de ses sels ou produit de solvatation pharmaceutiquement acceptable.

15 L'homme de l'art reconnaîtra que des stéréocentres existent dans les composés de la présente invention. En conséquence, la présente invention comprend tous les stéréo-isomères et isomères géométriques possibles des composés de formule (I) et comprend non seulement des  
20 composés racémiques mais également les isomères optiquement actifs. Lorsqu'un composé de formule (I) est désiré sous forme d'un énantiomère unique, il peut être obtenu par résolution du produit final ou par synthèse stéréospécifique à partir de la matière de départ  
25 isomériquement pure ou bien de n'importe quel intermédiaire convenable. La résolution du produit final, d'un intermédiaire ou d'une matière de départ peut être effectuée par n'importe quel procédé convenable connu dans ce domaine. Voir, par exemple, Stereochemistry of Carbon  
30 Compounds par E. L. Eliel (Mcgraw Hill, 1962) et Tables of Resolving Agents par S. H. Wilen. En outre, dans les cas où des formes tautomères des composés de formule (I) sont possibles, la présente invention est destinée à comprendre toutes les formes tautomères des composés.

35 Le spécialiste de la chimie organique notera que de nombreux composés organiques peuvent former des

complexes avec des solvants dans lesquels ils ont été amenés à réagir ou à partir desquels ils sont précipités ou cristallisés. Ces complexes sont connus sous le nom de "produits de solvation". Par exemple, un complexe avec  
5 l'eau est connu sous le nom de "hydrate". Les produits de solvation du composé de formule (I) entrent dans le cadre de la présente invention.

Le spécialiste de la chimie organique notera également que de nombreux composés organiques peuvent  
10 exister sous plus d'une forme cristalline. Par exemple, la forme cristalline peut varier d'un produit de solvation à l'autre. Ainsi, toutes les formes cristallines des composés de la présente invention ou de leurs produits de solvation pharmaceutiquement acceptables sont incluses  
15 dans le cadre de la présente invention.

L'homme de l'art notera également que, en plus de l'utilisation sous forme du composé mère, les composés de la présente invention peuvent être également utilisés sous forme de leur sels ou produits de solvation  
20 pharmaceutiquement acceptables. Les sels pharmaceutiquement acceptables des composés de la présente invention comprennent des sels classiques formés à partir d'acides ou de bases inorganiques ou organiques pharmaceutiquement acceptables ainsi que des sels d'ammonium quaternaire. Des  
25 exemples plus spécifiques de sels d'acides convenables comprennent les sels formés avec les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, phosphorique, nitrique, perchlorique, fumarique, acétique, propionique, succinique, glycolique, formique, lactique,  
30 maléique, tartrique, citrique, palmoïque, malonique, hydroxymaléique, phénylacétique, glutamique, benzoïque, salicylique, fumarique, toluènesulfonique, méthanesulfonique, naphthalène-2-sulfonique, benzènesulfonique, hydroxy-naphtoïque,  
35 iodhydrique, malique, stéroïque, tannique, etc. D'autres acides tels que l'acide oxalique, bien que n'étant pas en

eux-mêmes pharmaceutiquement acceptables, peuvent être utiles dans la préparation de sels utiles comme intermédiaires dans l'obtention des composés de la présente invention et de leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

5 Des exemples plus spécifiques de sels basiques convenables comprennent les sels de sodium, de lithium, de potassium, de magnésium, d'aluminium, de calcium, de zinc, de N,N'-dibenzyléthylène-diamine, de chloroprocaine, de choline, de diéthanolamine, d'éthylènediamine, de N-méthylglucamine et  
10 de procaine. Des références ci-après à un composé conforme à la présente invention concernent à la fois les composés de formule (I) et leurs sels et produits de solvation pharmaceutiquement acceptables.

Par exemple, les formes de sels préférées  
15 comprennent :

le bis-chlorhydrate de 4,4'-dithiobis(3-aminobutane-1-sulfonate de sodium) ;

le bis-trifluoracétate de 4,4'-dithiobis(3-aminobutane-1-sulfonate de 2,2-diméthylpropyle).

20 Les composés de la présente invention et leurs dérivés pharmaceutiquement acceptables sont administrés convenablement sous forme de compositions pharmaceutiques. Ces compositions peuvent être présentées convenablement à des fins d'utilisation de manière classique en mélange avec  
25 un ou plusieurs supports ou excipients physiologiquement acceptables. Le ou les supports doivent être "acceptables" en ce sens qu'ils doivent être compatibles avec les autres ingrédients de la formulation et ils ne doivent pas être néfastes pour le sujet les recevant.

30 Bien qu'il soit possible d'administrer thérapeutiquement les composés de la présente invention sous forme de la substance chimique brute, il est préférable de présenter l'ingrédient actif sous forme d'une formulation pharmaceutique.

35 En conséquence, la présente invention propose en outre une formulation pharmaceutique comprenant un composé



de la présente invention ou un de ses sels ou produit de solvatisation pharmaceutiquement acceptable en association avec un ou plusieurs supports pharmaceutiquement acceptables et, facultativement, d'autres ingrédients  
5 thérapeutiques et/ou prophylactiques.

Les formulations comprennent celles convenables pour l'administration orale, parentérale (y compris sous-cutanée, par exemple par injection ou au moyen d'un comprimé à dépôt, intradermique, intrathécal,  
10 intramusculaire, par exemple par dépôt, et intraveineuse), rectale et topique (y compris dermique, buccale et sublinguale) ou sous une forme convenable pour l'administration par inhalation ou insufflation, bien que la voie convenant le mieux puisse dépendre, par exemple, de  
15 l'état et de l'affection du receveur. Les formulations peuvent être présentées convenablement sous une forme posologique unitaire et peuvent être préparées par n'importe lequel des procédés bien connus dans le domaine de la pharmacie. Tous les procédés comprennent l'étape  
20 consistant à mettre en association les composés ("ingrédients actifs") avec le support qui comprend un ou plusieurs ingrédients accessoires. En général, les formulations sont préparées en mettant uniformément et intimement en association l'ingrédient actif avec des  
25 véhicules liquides ou des supports solides finement divisés ou bien avec ces deux types de supports et ensuite, si nécessaire, en façonnant le produit en la formulation désirée.

Les formulations convenables pour l'administra-  
30 tion orale peuvent être présentées sous forme d'unités discrètes telles que des capsules, cachets ou comprimés (par exemple des comprimés à mâcher, en particulier pour une administration pédiatrique), chacun contenant une quantité prédéterminée de l'ingrédient actif ; sous forme  
35 d'une poudre ou de granules ; sous forme d'une solution ou d'une suspension dans un liquide aqueux ou un liquide non

aqueux ; ou sous forme d'une émulsion liquide huile-dans-eau ou d'une émulsion liquide eau-dans-huile. L'ingrédient actif peut également être présenté sous forme d'un bol, d'un électuaire ou d'une pâte.

5 Un comprimé peut être préparé par compression ou moulage, facultativement avec un ou plusieurs ingrédients accessoires. Des comprimés produits par compression peuvent être préparés en comprimant dans une machine convenable l'ingrédient actif sous une forme à écoulement libre telle  
10 qu'une poudre ou des granules, facultativement en mélange avec d'autres excipients classiques tels que des liants (par exemple un sirop, la gomme arabique, la gélatine, le sorbitol, la gomme adragante, un mucilage d'amidon, la polyvinylpyrrolidone ou l'hydroxyméthylcellulose), des  
15 charges (par exemple le lactose, le saccharose, la cellulose microcristalline, l'amidon de maïs, le phosphate de calcium ou le sorbitol), des lubrifiants (par exemple le stéarate de magnésium, l'acide stéarique, le talc, le polyéthylèneglycol ou la silice), des agents de délitement  
20 (par exemple la fécule de pomme de terre ou le glycolate d'amidon sodique) ou des agents mouillants tels que le laurylsulfate de sodium. Des comprimés moulés peuvent être préparés en moulant dans une machine convenable un mélange  
25 du composé pulvérisé humidifié avec un diluant liquide inerte. Les comprimés peuvent être facultativement enrobés ou entaillés et peuvent être formulés de manière à provoquer la libération lente ou contrôlée de l'ingrédient actif qui s'y trouve. Les comprimés peuvent être enrobés par des procédés bien connus dans ce domaine.

30 En variante, les composés de la présente invention peuvent être incorporés à des préparations liquides orales telles que des suspensions, solutions ou émulsions aqueuses ou huileuses, des sirops ou élixirs, par exemple. En outre, des formulations contenant ces composés  
35 peuvent être présentées à l'état de produits secs destinés à une reconstitution avec de l'eau ou un autre véhicule

convenable avant utilisation. Ces préparations liquides peuvent contenir des additifs classiques tels que des agents de mise en suspension, par exemple le sirop de sorbitol, la méthylcellulose, le glucose/sirop de sucre, la  
5 gélatine, l'hydroxyéthylcellulose, la carboxy-méthylcellulose, un gel de stéarate d'aluminium ou des matières grasses comestibles hydrogénées ; des agents émulsionnants tels que la lécithine, le mono-oléate de sorbitanne ou la gomme arabique ; des véhicules non aqueux  
10 (qui peuvent comprendre des huiles comestibles) tels que l'huile d'amande, l'huile de coprah fractionnée, des esters huileux, le propylèneglycol ou l'alcool éthylique ; et des conservateurs tels que le p-hydroxybenzoate de méthyle ou de propyle ou l'acide sorbique. Ces préparations peuvent  
15 également être formulées à l'état de suppositoires, contenant par exemple des excipients classiques pour suppositoires tels que le beurre de cacao ou d'autres glycérides.

Les formulations pour l'administration  
20 parentérale comprennent des solutions injectables stériles aqueuses et non aqueuses qui peuvent contenir des antioxydants, des tampons, des agents bactériostatiques et des solutés qui rendent la formulation isotonique avec le sang du receveur choisi ; et des suspensions aqueuses et  
25 non aqueuses stériles qui peuvent comprendre des agents de mise en suspension et des agents épaississants. Les formulations peuvent être présentées dans des récipients à dose unique ou doses multiples, par exemple des ampoules et flacons clos hermétiquement, et peuvent être stockées à  
30 l'état séché par congélation (lyophilisé) nécessitant seulement l'addition d'un véhicule liquide stérile, par exemple de l'eau pour préparations injectables, immédiatement avant utilisation. Des solutions et suspensions injectables extemporanées peuvent être  
35 préparées à partir de poudres, granules et comprimés stériles du type décrit précédemment.

Les formulations pour l'administration rectale peuvent être présentées à l'état de suppositoires avec les supports usuels tels que le beurre de cacao, une graisse dure ou le polyéthylèneglycol.

5 Les formulations pour l'administration topique dans la cavité buccale, par exemple pour l'administration buccale ou sublinguale, comprennent des tablettes  
comprenant l'ingrédient actif dans un excipient aromatisé tel que la saccharose et la gomme arabique ou la gomme  
10 adragante, et des pastilles comprenant l'ingrédient actif dans un excipient tel que la gélatine et le glycérol ou le saccharose et la gomme arabique.

Pour l'administration topique à l'épiderme, les composés peuvent être formulés à l'état de crèmes, de gels,  
15 de pommades ou de lotions ou sous forme d'un timbre transdermique.

Les composés peuvent également être formulés à l'état de préparations pour dépôt. Ces formulations à longue durée d'action peuvent être administrées par  
20 implantation (par exemple par voie sous-cutanée ou intramusculaire) ou bien par injection intramusculaire. Ainsi, par exemple, les composés peuvent être formulés avec des matières polymères ou hydrophobes convenables (par exemple sous forme d'une émulsion dans une huile  
25 acceptable) ou des résines échangeuses d'ions, ou sous forme de dérivés très faiblement solubles, par exemple sous forme d'un sel très faiblement soluble.

Pour l'administration intranasale, les composés de la présente invention peuvent être utilisés, par  
30 exemple, sous forme d'un liquide d'atomisation, d'une poudre ou de gouttes.

Pour l'administration par inhalation, les composés conformes à la présente invention sont délivrés convenablement sous forme d'un aérosol émis par  
35 pulvérisation par un récipient sous pression ou un nébuliseur, au moyen d'un agent propulseur convenable, par

exemple le 1,1,1,2-trifluoréthane (HFA 134A) et le 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropane (HFA 227), le dioxyde de carbone ou un autre gaz convenable. Dans le cas d'un aérosol sous pression, la dose exacte peut être déterminée en installant une valve destinée à délivrer une quantité mesurée. Les capsules et cartouches constituées, par exemple, de gélatine, destinées à être utilisées dans un inhalateur ou insufflateur peuvent être formulées de manière à contenir un mélange de poudres constitué d'un composé de la présente invention et d'un excipient en poudre convenable tel que le lactose ou l'amidon.

En plus des ingrédients mentionnés particulièrement ci-dessus, les formulations peuvent comprendre d'autres agents classiques dans ce domaine en rapport avec le type de formulation en question ; par exemple, les formulations convenables pour l'administration orale peuvent comprendre des agents aromatisants.

L'homme de l'art notera qu'une référence dans le présent mémoire à un traitement s'étend à la prophylaxie ainsi qu'au traitement de maladies ou symptômes établis. En outre, on notera que la quantité d'un composé de la présente invention requise pour l'utilisation dans un traitement varie en fonction de la nature de l'affection traitée et de l'âge et de l'état du patient et sera finalement laissée à la discrétion du médecin traitant ou vétérinaire. Cependant, en général, les doses utilisées pour le traitement d'un patient humain adulte sont comprises habituellement dans l'intervalle de 0,02 à 5000 mg par jour, de préférence de 1 à 1500 mg par jour. La dose désirée peut être présentée convenablement en une dose unique ou de manière fractionnée en plusieurs doses administrées à des intervalles appropriés, par exemple sous forme de deux, trois, quatre ou plus de quatre doses secondaires par jour. Les formulations conformes à la présente invention peuvent contenir 0,1 à 99 % de

l'ingrédient actif, convenablement 30 à 95 % pour les comprimés et capsules et 3 à 50 % pour les préparations liquides.

Le composé de la présente invention destiné à être utilisé dans la présente invention peut être utilisé en association avec un ou plusieurs autres agents thérapeutiques, par exemple des antagonistes des récepteurs bêta-adrénergiques, des agents de blocage du canal calcium, des diurétiques du type thiazide, des antagonistes des récepteurs d'angiotensine et des inhibiteurs de l'enzyme de conversion d'angiotensine. Ainsi, la présente invention propose dans un aspect supplémentaire l'utilisation d'une association comprenant un composé de formule (I) et d'un agent thérapeutique supplémentaire dans le traitement de l'hypertension artérielle.

Lorsque les composés de la présente invention sont utilisés en association avec d'autres agents thérapeutiques, les composés peuvent être administrés successivement ou simultanément par n'importe quelle voie convenable.

Les associations mentionnées ci-dessus peuvent être présentées convenablement à des fins d'utilisation sous forme d'une formulation pharmaceutique et, ainsi, des formulations pharmaceutiques comprenant une association répondant à la définition précitée conjointement de manière optimale avec un support ou excipient pharmaceutiquement acceptable constituent un aspect supplémentaire de la présente invention. Les différents constituants de ces associations peuvent être administrés successivement ou simultanément dans des formulations pharmaceutiques séparées ou combinées.

Lorsqu'ils sont combinés dans la même formulation, on notera que les deux composés doivent être stables et compatibles l'un avec l'autre et les autres constituants de la formulation et peuvent être formulés pour l'administration. Lorsqu'ils sont formulés séparément,

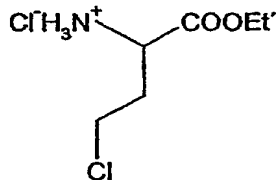
ils peuvent être fournis dans n'importe quelle formulation convenable, commodément d'une manière connue pour de tels composés dans ce domaine.

Lorsqu'un composé de la présente invention est  
5 utilisé en association avec un second agent thérapeutique actif contre la même maladie, la dose de chaque composé peut différer de celle administrée lorsque le composé est utilisé seul. Les doses appropriées seront aisément déterminées par l'homme de l'art.

10 Les composés de la présente invention peuvent être préparés au moyen des exemples suivants qui ne doivent pas être considérés comme constituant une limitation de la présente invention.

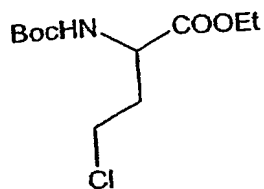
15 Exemple 1 : bis-chlorhydrate de 4,4'-dithiobis-(3-amino-butane-1-sulfonate de sodium)

Etape 1 : Synthèse du chlorhydrate de 2-amino-4-chloro-1-éthoxycarbonylpropane



20 Une solution de 20 g de L-homosérine dans 50 ml d'éthanol absolu a été refroidie à 0°C et 121 ml (10 équivalents) de SOCl<sub>2</sub> ont été ajoutés goutte à goutte. Le mélange a été réchauffé à température ambiante et ensuite chauffé au reflux pendant 8 heures. La solution a été évaporée sous vide et le résidu a été traité avec Et<sub>2</sub>O.  
30 Le précipité a été filtré et lavé trois fois avec Et<sub>2</sub>O. Substance solide blanche : 31,2 g (92 %). Rf (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/AcOH : 7/3/0,5) 0,59.

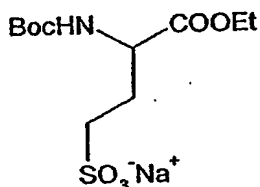
Etape 2 : Synthèse du 2-tertiobutoxycarbonylamino-4-chloro-butanoate d'éthyle



5

Le composé précédent (31,2 g) dissous dans 80 ml de DMF, a été refroidi à  $-10^{\circ}\text{C}$ , puis une solution de  $(\text{Boc})_2\text{O}$  (37,1 g) dans 80 ml de DMF et 23,8 ml de  $\text{Et}_3\text{N}$  a été  
 10 ajoutée. Le mélange a été agité à température ambiante pendant une nuit. La solution a été évaporée sous vide et le résidu a été partagé entre  $\text{H}_2\text{O}$  et  $\text{Et}_2\text{O}$ . La phase organique a été lavée, déshydratée sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrée et évaporée sous vide. Substance solide beige : 40,7 g (99 %).  
 15 Rf ( $\text{EtOAc}/n\text{-Hex}$  : 3/1) 0,66.

Etape 3 : Synthèse du 3-tertiobutoxycarbonylamino-3-éthoxy-carbonylpropane-1-sulfonate de sodium

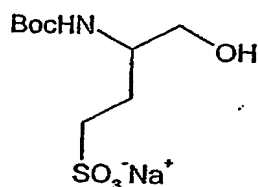


20

Le composé précédent (10,8 g) a été dissous dans un mélange de 150 ml de dioxanne/150 ml de  $\text{H}_2\text{O}$  et 6,1 g de  $\text{NaI}$  et 25,6 g de  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  ont été ajoutés. Le mélange a été chauffé au reflux pendant 15 heures, puis évaporé sous vide. Le résidu a été dissous dans  $\text{EtOH}$  (250 ml). Le  
 30 précipité a été éliminé et le filtrat a été évaporé sous vide. Une poudre blanche a été obtenue ; 12 g (89 %). Rf ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  : 8/2) 0,18.

Etape 4 : Synthèse du 3-tertiobutoxycarbonylamino-4-hydroxybutane-1-sulfonate de sodium





5

L'ester précédent (10 g) a été dissous dans 125 ml de EtOH absolu et 125 ml de THF anhydre, puis 5,1 g de LiCl anhydre et 4,9 g de NaBH<sub>4</sub> ont été ajoutés. Le mélange a été agité pendant 17 heures à température ambiante. De l'acide acétique (60 ml) a été ajouté à 0°C et le mélange a été évaporé sous vide. Le produit brut a été purifié par chromatographie sur du gel de silice en utilisant comme éluant un mélange EtOAc/MeOH dans le rapport 8/2. Substance solide blanche : 7,16 g (82 %). R<sub>f</sub> (EtOAc/MeOH : 7 / 3) 0,32.

15

Etape 5 : Synthèse du 4-acétylsulfanyl-3-tertiobutoxy-carbonylaminobutane-1-sulfonate de sodium

20



25

Une solution de 13 g de triphénylphosphine dans du THF anhydre (170 ml) a été refroidie à 0°C et 10 ml d'azodicarboxylate de diisopropyle ont été ajoutés. La solution a été agitée pendant 45 minutes à la même température. Une solution de l'alcool précédent (7 g) dans du THF (125 ml) + du DMF (40 ml) a été ajoutée et a été suivie, 15 minutes plus tard, par 4 ml de CH<sub>3</sub>COSH et le mélange a été agité pendant une nuit à température ambiante. Après évaporation sous vide, le résidu a été dissous dans EtOAc et lavé avec une solution de NaHCO<sub>3</sub> (à 10 %), H<sub>2</sub>O et de la saumure et a été déshydraté sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.

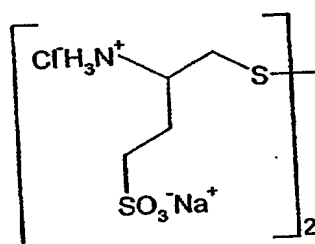
30

35

Après évaporation, un mélange n-hexane/EtOAc a été ajouté et le précipité a été éliminé. Le filtrat a été évaporé et le résidu a été purifié par chromatographie sur du gel de silice en utilisant comme éluant un mélange n-Hex/EtOAc dans le rapport 4 : 1. Produit huileux : 8,4 g (80 %).  
 5 Rf (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH : 8/2) 0,20.

Etape 6 : Synthèse du bis-chlorhydrate de 4,4'-dithiobis-(3-aminobutane-1-sulfonate de sodium).

10



15

350 mg du composé précédent ont été chauffés au reflux avec 15 ml de HCl 6 N pendant 3 heures. La solution a été évaporée sous vide et le résidu a été dissous dans un mélange EtOH/H<sub>2</sub>O dans le rapport 1/4 et a été traité avec une solution d'iode jusqu'à observation d'une couleur jaune persistante. La solution a été évaporée et le composé final a été précipité avec Et<sub>2</sub>O. Substance solide blanche  
 20 hautement hygroscopique : 200 mg (80 %).  
 25

En variante, le composé mère peut être préparé à partir du composé à fonction thiole libre de la manière suivante :

7,0 g de EC33 sont dissous dans 100 ml de méthanol sous agitation. Une solution de 7,32 g d'iode dans 100 ml de méthanol est ajoutée goutte à goutte jusqu'à cessation de la décoloration. Le précipité résultant est filtré et lavé avec des volumes de 20 ml de méthanol jusqu'à ce que les liquides de lavage soient incolores. Le  
 30 précipité est lavé à l'éther et séché sous pression réduite, ce qui donne 4,1 g d'une substance solide blanche.  
 35

$[\alpha]_D^{20} = + 194,5$  eau,  $c = 1,33$  ;

Calculé % C 26,07, H 5,47, N 7,60, O 26,05,

S 34,81

Trouvé % C 25,61, H 5,60, N 7,39, O 25,99,

5 S 33,50 ;

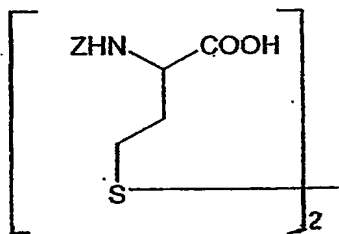
RMN ( $D_2O$ , 400 MHz) :  $\delta$  2,1 (m, 2H,  $CH_2\beta$ ) ; 2,85 (dd, 1H,  $CH_2\gamma$ ) ; 2,95 (t, 2H,  $CH_2\beta'$ ) ; 3,10 (dd, 1H,  $CH_2\gamma$ ) ; 3,70 (m, 1H, CH  $\alpha$ ).

Rf = 0,26 dans un mélange isopropanol/eau/acide acétique dans le rapport 8/2/1, volume/volume/volume.

Exemple 2 : Bis-trifluoracétate de 4,4'-dithiobis-(3-amino-butane-1-sulfonate de 2,2-diméthylpropyle)

Etape 1 : Benzyloxycarbonyl-L-homocystine

15



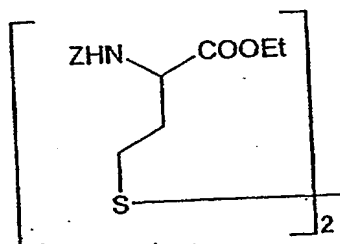
20

De la L-homocystine (5 g) a été dissoute dans un mélange (80 ml) de dioxanne/ $H_2O$ . A  $0^\circ C$  et sous agitation, une quantité de 1,52 g (2,1 équivalents) de NaOH et une solution de 7,8 g (2,4 équivalents) de chloroformiate de benzyle dans 40 ml de dioxanne ont été ajoutées. Le pH a été maintenu à 9 par addition d'une solution de NaOH 1 M. Après agitation pendant 2,30 heures à température ambiante, 100 ml de  $H_2O$  ont été ajoutés et le précipité blanc a été soumis à une extraction avec  $Et_2O$  (2 x 50 ml). La phase aqueuse a été acidifiée à pH 1 et le précipité a été soumis à une extraction avec EtOAc (4 x 80 ml). La phase organique a été lavée, déshydratée sur  $Na_2SO_4$ , filtrée et évaporée sous vide. Substance solide blanche : 10,2 g (100 %).

35

Etape 2 : Benzyloxycarbonyl-L-homocystinate d'éthyle

5



10

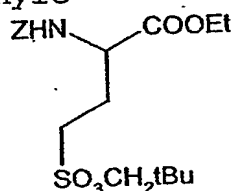
De la Z-L-homocystine (10 g), a été dissoute dans 150 ml de EtOH absolu. Une solution de 1 ml de  $\text{SOCl}_2$  dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (17 ml) a été ajoutée à  $0^\circ\text{C}$  et le mélange a été chauffé au reflux pendant 4 heures. Le mélange a été évaporé sous vide et le résidu a été dissous dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

15

La phase organique a été lavée, déshydratée sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrée et évaporée sous vide. Pâte jaune : 9 g (80 %). Rf (EtOAc/cHex : 1/1) 0,59.

Etape 3 : 2-benzyloxycarbonylamino-4-(2,2-diméthylpropyl)-1-sulfonylbutanoate d'éthyle

20



Le composé précédent (9 g) a été dissous dans un mélange de  $\text{CCl}_4$ /EtOH et du  $\text{Cl}_2$  gazeux a été passé par barbotage à travers le mélange pendant 45 minutes. Après évaporation sous vide, on a obtenu une pâte de couleur jaune que l'on a dissous dans 200 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Puis, 3,48 g d'alcool néopentylique et 5,85 ml de  $\text{Et}_3\text{N}$  ont été ajoutés. Le mélange a été agité pendant une nuit, évaporé sous vide et purifié par chromatographie sur du gel de silice, en utilisant comme éluant un mélange EtOAc/cHex dans le rapport 1/4. 11,2 g d'une substance solide blanche ont été obtenus (90 %). Rf (EtOAc/cHex : 1/4) 0,16.

35

Etape 4 : 2-tertiobutoxycarbonylamino-4-(2,2-diméthylpropyl)-1-sulfonylbutanoate d'éthyle



Le composé précédent (5,2 g) a été dissous dans 30 ml de EtOAc et une solution de 4,07 g de Boc<sub>2</sub>O dans 30 ml de EtOAc et 400 mg d'un catalyseur à 10 % de Pd/C ont été ajoutés. Le mélange a été agité sous une pression de H<sub>2</sub> de 250 kPa à 40°C pendant 48 heures. Le mélange a été filtré sur de la Celite et la phase organique a été évaporée sous vide (100 %). Rf (EtOAc/cHex : 1/4) 0,79.

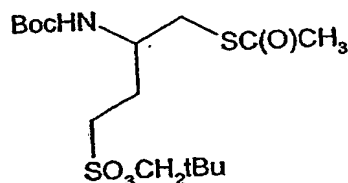
Etape 5 : 3-tertiobutoxycarbonylamino-4-hydroxybutane-1-sulfonate de (2,2-diméthylpropyle)



Le composé précédent (2,44 g) a été dissous dans 120 ml d'un mélange THF/EtOH dans le rapport 50/50. La solution a été refroidie à -10°C sous atmosphère inerte et 1,09 g (4 équivalents) de LiCl et 0,97 g (4 équivalents) de NaBH<sub>4</sub> ont été ajoutés. Après un temps de 15 minutes à -10°C, le mélange a été agité à température ambiante pendant 60 heures. Puis 20 ml de AcOH ont été ajoutés et le mélange a été évaporé sous vide. Le résidu a été dissous dans 400 ml de EtOAc, lavé avec de l'eau et de la saumure et déshydraté sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Le produit brut a été purifié par chromatographie sur du gel de silice en utilisant comme éluant un mélange EtOAc/MeOH/cHex dans le rapport 1/1/4 (Rf 0,20) : 2,1 g (99 %).

Etape 6 : 3-tertiobutyloxycarbonylamino-4-acétylsulfanyl-butane-1-sulfonate de (2,2-diméthylpropyle)

5

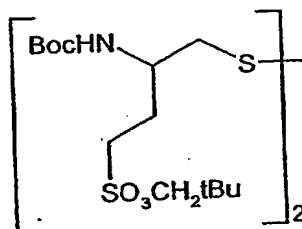


Le composé précédent (0,965 g) dans 10 ml de  
 10  $\text{CHCl}_3$  a été refroidi à  $-10^\circ\text{C}$  et 1,07 ml de  $\text{Et}_3\text{N}$  et 0,44 ml  
 de  $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$  dans 4 ml de  $\text{CHCl}_3$  ont été ajoutés  
 successivement. Le mélange a été agité à température  
 ambiante pendant 1,5 heure. Puis 40 ml de  $\text{CHCl}_3$  ont été  
 15 ajoutés et la phase organique a été lavée à  $0^\circ\text{C}$  avec une  
 solution à 10 % de  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{HCl}$  1 N,  $\text{H}_2\text{O}$  et de la  
 saumure et a été déshydratée sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Après filtration  
 et évaporation, le produit brut ( $R_f$  ( $\text{EtOAc}/\text{AcOH}/\text{cHex}$  :  
 1/1/4) = 0,41) a été dissous dans 15 ml de DMF et, à  
 20  $-10^\circ\text{C}$ , une quantité de 0,65 g de  $\text{CH}_3\text{COSK}$  a été ajoutée. Le  
 mélange a été agité pendant deux jours à température  
 ambiante. Le solvant a été évaporé sous vide et un résidu  
 orange a été obtenu.

Chromatographie sur du gel de silice : éluant  
 EtOAc/cHex dans le rapport 1/4 ( $R_f$  = 0,15) ; substance  
 25 solide blanche : 0,64 g (57 %).

Etape 7 : 4,4'-dithiobis-(3-tertiobutyloxycarbonylamino-  
 butane-1-sulfonate) de 2,2-diméthylpropyle

30



35

Le composé précédent (0,25 g) a été dissous dans  
 un mélange EtOH/THF dans le rapport 2/1. Puis 60 mg de NaOH

dissous dans 1 ml de H<sub>2</sub>O ont été ajoutés. Le mélange a été agité tout en y faisant barboter du O<sub>2</sub> pendant 12 heures. Après évaporation sous vide, le résidu a été dissous dans un mélange de 40 ml de H<sub>2</sub>O/40 ml de EtOAc et a été acidifié à pH 1. La phase organique a été isolée, lavée, déshydratée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrée et évaporée sous vide. Substance solide blanche : 0,178 g (80 %). Rf (EtOAc/MeOH/cHex : 1/1/4) 0,28.

Etape 8 : Bis-trifluoracétate de 4,4'-dithiobis-(3-aminobutane-1-sulfonate) de 2,2-diméthylpropyle

Le disulfure précédent (0,17 g) a été dissous dans 6 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> et 6 ml de CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H ont été ajoutés. Le mélange a été agité à température ambiante pendant 2 heures et évaporé sous vide. Le résidu a été lavé avec Et<sub>2</sub>O. Substance solide blanche : 0,17 g (100 %). Rf (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH : 7/3) 0,47.

$$[\alpha]_D^{19} = + 24,8 \text{ c} = 0,995 \text{ dans EtOH } 95 \%$$

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO) :  $\delta$  0,90 (s, 9H, tBu) ; 2,1 (m, 2H, CH<sub>2</sub> $\beta$ ) ; 2,70-2,75 (m, 1H, CH<sub>2</sub> $\beta'$ ) ; 2,80-2,90 (dd, 1H, CH<sub>2</sub> $\beta'$ ) ; 3,00-3,10 (dd, 1H, CH<sub>2</sub> $\alpha$ ) ; 3,50 (m, 3H, CH  $\alpha$  et CH<sub>2</sub> $\gamma$ ) ; 3,90 (s, 2H, CH<sub>2</sub> $\gamma'$ ), 8,1 (s, 2H, NH<sub>3</sub><sup>+</sup>)

Ce composé peut être converti en la molécule mère ou d'autres formes de sels convenables par des procédés connus dans ce domaine. Par exemple, pour la conversion en la molécule mère, 40 mg de RB 151 sont dissous dans 2 ml d'eau. 5 ml d'éther sont ajoutés, puis un volume de 0,12 ml d'une solution aqueuse hydroxyde de sodium (1M) est ajouté goutte à goutte. La phase aqueuse devient laiteuse et ensuite se clarifie rapidement. Le mélange est agité pendant 30 minutes et la phase organique est séparée. La phase aqueuse est lavée trois fois avec 5 ml d'éther. Les phases organiques réunies sont déshydratées sur du sulfate de sodium, puis concentrées sous vide, ce qui donne une poudre amorphe en un rendement de 98 %.

$[\alpha]_D^{19} = + 42,3 \text{ c} = 0,992 \text{ dans EtOH } 95 \%$

$^1\text{H-RMN}$  (DMSO) :  $\delta$  0,90 (s, 9H, tBu) ; 1,65-1,75 (m, 1H,  $\text{CH}_2\beta$ ) ; 1,90-2,00 (m, 1H,  $\text{CH}_2\beta$ ) ; 2,70-2,75 (m, 1H,  $\text{CH}_2\beta'$ ) ; 2,80-2,90 (m, 1H,  $\text{CH}_2\beta'$ ) ; 3,00-3,10 (m, 1H,  $\text{CH}_2\alpha$ ) ;  
 5 3,35-3,50 (m, 2H,  $\text{CH}_2\gamma$ ), 3,80 (s, 2H,  $\text{CH}_2\gamma'$ )

#### EXEMPLE D'ACTIVITE BIOLOGIQUE

##### Effet sur la pression sanguine chez le rat

Des rats rendus hypertensifs avec un sel d'acétate de désoxycorticostérone (DOCA) ont été obtenus  
 10 d'après Pham, I. et al. (1993) J. Pharmacol. Exp. Ther. 265, 1339-1347, avec les modifications suivantes : sous anesthésie au pentobarbital, une néphrectomie unilatérale a été réalisée chez des rats Wistar Kyoto mâles (300 g) et  
 15 une pastille de 50 g de DOCA a été implantée par voie sous-cutanée. Après l'intervention chirurgicale, les rats ont été nourris avec un aliment classique pour rats et l'eau de boisson a été additionnée de 0,9 % de NaCl et 0,2 % de KCl. Une hypertension est apparue 3 semaines après l'intervention chirurgicale.

20 Pour l'enregistrement de la pression sanguine artérielle, les rats ayant reçu le sel de DOCA ont été anesthésiés avec du pentobarbital sodique (50 mg/kg par voie i.p., Sentravet Laboratory, Plancoët, France), un cathéter d'artère fémorale ( $\text{PE}_{50}$ ) rempli de sérum  
 25 physiologique héparinisé (250 U/ml) a été inséré, puis a été passée sous la peau et sorti au niveau de la nuque. Un ressort métallique flexible a été fixé au crâne et au cou du rat et connecté à des rotules à deux canaux montés directement au-dessus de la cage. Cette configuration a  
 30 permis le mouvement libre du rat à l'intérieur de la cage. Puis chaque rat a reçu une injection intramusculaire de 0,1 ml de pénicilline-streptomycine (50 000 UI/ml, Boehringer Mannheim, GmbH - Allemagne) et a été abandonné pour son rétablissement pendant au moins 24 heures avant  
 35 l'expérience. La pression sanguine artérielle moyenne a été enregistrée de manière continue pendant toute cette



expérience en utilisant un transducteur de pression COBE CDX III (Phymep, Paris, France) connecté au système MacLab (Phymep, Paris, France) constitué d'une unité technologique MacLab et d'un logiciel Chart fonctionnant sur un  
5 ordinateur MacIntosh.

Le composé de l'Exemple 1 a été administré aux rats par gavage oral dans de l'eau à 15 mg/kg. De la manière indiquée sur la figure 1, la pression sanguine artérielle moyenne a été réduite de 3680 Pa, 4,5 heures  
10 après l'administration.

La demande dont cette description et les revendications font partie peut être utilisée comme base de priorité en ce qui concerne n'importe quelle application ultérieure. Les revendications d'une telle application  
15 ultérieure peuvent être destinées à n'importe quelle caractéristique nouvelle ou association de caractéristiques nouvelles décrites dans le présent mémoire. Ces revendications peuvent être sous forme de revendications de produit, de composition, de procédé ou d'utilisation et  
20 peuvent comprendre, à titre d'exemple et non à titre limitatif, une ou plusieurs des revendications suivantes.

REVENDICATIONS

1. Un composé caractérisé en ce qu'il est choisi  
parmi :

4,4'-dithiobis-(sel de sodium d'acide 3-aminobutane-1-  
5 sulfonique) ;  
4,4'-dithiobis-((2,2-diméthylpropyle)3-aminobutane-1-sul-  
fonate).

2. Composé suivant la revendication 1,  
caractérisé en ce qu'il est destiné à être utilisé en  
10 thérapeutique.

3. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce  
qu'elle comprend un composé suivant la revendication 1.

4. Utilisation d'un composé suivant la  
revendication 1, caractérisée en ce qu'elle est destinée à  
15 la production d'un médicament pour le traitement de  
l'hypertension artérielle et de maladies indirectement ou  
directement liées.

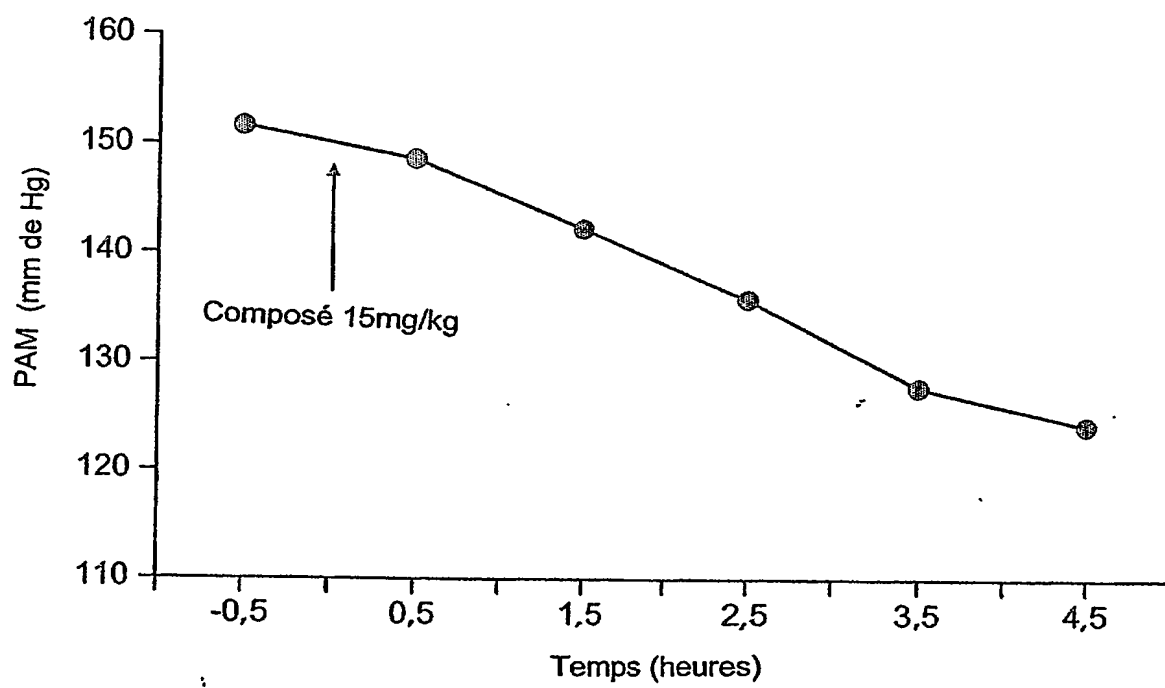


FIG. 1

PCT Application  
**FR0302242**

